KISEP Clinical Article J Korean Neurosurg Soc 32 : 341-352, 2002

Compressed Spectral Array를 이용한 뇌허혈 증상에 대한 뇌보호방법 정립에 관한 임상실험*

연세대학교 의과대학 마취과학교실,[1] 신경외과학교실,[2] 임상의학연구센터,[3] 의과대학,[4] 뇌연구소
민경태[1] · 김선호[2] · 김종훈[1] · 이배환[3] · 박성용[4] · 박은경[4] · 이규창[2]

The Clinical Experiement to Develop the Brain Protection Protocol in Cerebral Ischemia Using Compressed Spectral Array

Kyeong Tae Min, M.D.,[1] Sun Ho Kim, M.D.,[2] Jong Hoon Kim, M.D.,[1]
Bae Hwan Lee, Ph.D.,[3] Seong Yong Park,[4] Eun Kyung Park,[4] Kyu Chang Lee, M.D.[2]
Departments of Anesthesiology,[1] Neurosurgery,[2] Clinical Research Center,[3] College of Medicine,[4] Yonsei Brain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective : The clinical experiment to establish the cerebral protection protocol for hemodynamically vulnerable patients from ischemic insult during surgery is presented.

Methods : The experiment divided in two parts, one is to analyze the effect of intravenous anesthetics and inhalation anesthetics on EEG activity in neurologically intact 81 patients. The others is to develop the stepwise cerebral protection protocol during aneurysm surgery which required temporary clipping, carotid endarterectomy and extracranial intracranial arterial bypass surgery in 61 patients. The cerebral protection protocol included the use of intraoperative compressed spectral array(CSA) monitoring, induced hypertension, thiopental induced burst suppression and moderate hypothermia.

Results : With the efforts of brain protection protocol, 59 of the 61 patients recovered without any newly developed neurological deficit from the surgery. One patient had carotid stenosis with multiple untreated aneurysms, and therefore, induced hypertension was not applied. This patient developed significant postoperative neurological deficits correlated well with the CSA changes. In one patient who has cerebral aneurysm, thiopental bolus injection was used. This patient has reduction of EEG activity during temporary clipping and developed the relatively well correlated neurologic deficit postoperatively. Among 28 carotid endarterectomy cases, three patients has definite reduction of EEG activities within 7 to 15 seconds of interval carotid artery(ICA) test clamping before endarterectomy. But, these patients recovered from surgery without any neurological deficit inspite of 28 to 35 minutes ICA clamping with the effort of thiopental induced burst suppression, induced hypertension and moderate hypothermia.

Conclusion : Cerebral protection protocol under CSA monitoring could prevent ischemic insults from circulatory disruption on vulnerable ischemic hemisphere.

KEY WORDS : Cerebral protection · Carotid endarterectomy · Aneurysm surgery · Thiopental · Hypothermia · Temporary clipping.

서 론

경동맥 협착증 또는 경동맥이나 두개내 동맥의 협착, 폐색을 동반하는 허혈성 뇌혈관 질환은 혈류역학적인 뇌허혈 현상이 발생하거나, 혈전이나 색전에 의한 뇌경색의 위험성이 높은 질환이다. 이들 환자들은 수술시 혈류 장애가 발생할 가능성이 높아 이로 인해 발생하는 이차적인 뇌허혈 현상은 신경조직의 영구적인 손상을 초래할 가능성이 높다. 이들 환자에서 볼 수 있는 뇌혈류 순환 이상으로 인한 뇌허혈 현상을 방지하기 위한 노력은 지난 20여년 동안 수많은 연구자

*이 논문은 1998년도 한국학술진흥재단의 지원에 의하여 연구되었음 (KRF - 1998 - 001 - F00547).

들이 온갖 노력을 기울였음에도 불구하고 아직까지 완벽한 방법이 제시되지 못하고 있는 실정이다.

이러한 뇌혈류 장애를 조기 진단하기 위한 방법으로 CT, MRI, Xenon isotope를 이용하는 방법, SPECT 또는 analog electroencephalography(analog EEG), EP 등을 사용하여 왔으나, 최근들어 급속히 발달하고 있는 컴퓨터 technology를 이용하여 digital화된 뇌파(EEG)를 이용한 뇌허혈 감시장치들이 개발되고 있으며 그 중 최근에 개발된 장비 중의 하나가 Compressed Spectral Array(CSA)를 이용한 간접적인 뇌허혈감시 장비이다. 본 연구팀은 1994년부터 CSA를 이용한 뇌허혈 감시장비의 개발을 시도하여 2채널 bipolar CSA monitoring 시스템의 개발을 완성하였고 1998년까지 본연구팀이 수행한 40여례의 치명적인 뇌허혈 현상의 발생가능성이 높은 환자들의 수술시에 이 장비를 사용하여 뇌허혈 현상을 조기 진단하는데 많은 도움을 받을 수 있었다. 1998년 이후부터는 그 동안의 임상 경험과 CSA 장비의 도움으로 진단 뿐 아니라 뇌허혈 증상이 진행되는 환자들을 영구적인 뇌손상으로부터 보호할 수 있는 적극적인 뇌보호(Cerebral Protection)기술의 개발에 관한 연구를 시행하였다. 본 연구는 크게 두 부분으로 나누어 시행되었는데 첫 번째는 중추신경계의 질환이 없는 환자들을 대상으로, CSA장비를 이용하여 전신마취가 요구되지 않았던 환자들로부터 정맥마취제에 의한 수면유도시 CSA반응을 관찰하였고 또한 enflurane이나 isoflurane을 이용한 전신마취시, 마취유도, 유지등의 과정에 따른 CSA의 변화양상을 관찰하였다. 두 번째는 뇌허혈 증상이 있거나 또는 수술과정에서 뇌허혈증상의 발생가능성이 높은 환자들을 대상으로 CSA를 거치하여 다양한 방법의 뇌보호 기술을 시도하여 임상에서 사용가능한 뇌보호의 적극적인 치료기술을 정립하고자 하였다.

대상 및 방법

연구대상 및 방법

연구는 크게 중추신경계의 질환이 없는 환자군(대상 1군)과 허혈성 뇌혈관질환의 발생가능성이 높은 환자군(대상 2군)으로 나누어 임상실험을 시행하였다.

대상 1-1군. 중추신경계 질환이 없는 환자 중 전신마취를 필요로 하지 않는 환자 군

중추신경계 이상이 없는 환자중 사지수술을 위하여 척추마취 또는 경막외 마취를 시행받은 의식이 명료한 성인 환자 26명을 대상으로 하여 thiopental sodium 체중당 2mg 또는 midazolam 2~3mg을 정주하여 구두명령에 반응을 보이지 않은 정도의 유도수면시 CSA의 변화를 관찰하였다.

대상 1-2군. 중추신경계 질환이 없는 환자 중 전신마취를 요하는 환자 군

중추신경계 질환이 없는 성인 환자 중 전신마취가 요구되는 55명을 대상으로 하였으며 thiopental sodium 체중당 5 mg을 정주하고 enflurane 또는 isoflurane을 흡입하여 마취유도 하였다. 이어 vecuronium 체중당 0.1mg을 정주하여 기관삽관을 시행하고 마취유지는 N_2O와 enflurane 또는 isoflurane을 흡입하였으며 마취유지 동안의 CSA의 변화를 관찰하였다. 마취 심도는 환자의 심혈관계 변화에 따라 1~1.5배의 최소폐포농도(minimal alveoular concentration, MAC)로 적절히 조절하였다.

모든 환자는 비침습적 혈압과 심전도를 감시하였으며 호기말 이산화탄소 농도를 30~35mmHg 정도로 유지하도록 조절환기시켰고 경식도 체온은 35~36℃를 유지하였다.

대상 2군. 허혈성 뇌혈관질환의 발생가능성이 높은 환자군의 분류 및 뇌보호 방법의 적용

환자를 3 그룹으로 나누어 본 실험을 진행하였다.

그룹 1은 뇌동맥류 파열 환자로 임시혈관결찰(temporary clipping)을 시행하여야 하는 환자 5명에서 저체온 요법을 사용하지 않고 thiopental을 bolus로 500mg 투여한 후 뇌혈류의 변화를 관찰하였다. 개두술 후, 임시혈관결찰 직전 CSA상의 뇌파를 기록하고, 동맥류가 노출된 후 임시혈관결찰용 클립(temporary clip)을 이용하여 모동맥을 결찰하기 1분 전 thiopental을 500mg 정맥 주사 후 이에 의한 뇌파의 burst suppression이 유도되는지를 관찰하고 임시혈관결찰을 시행하였다. 이과정에서 burst suppression을 일으키는 thiopental의 용량을 알아보고 thiopental의 뇌보호 효과에 대하여 관찰하였다.

그룹 2는 경동맥 협착증 환자 28명에서 동일한 방법으로 전극을 삽입한 후 수술을 진행하였으며 경동맥이 노출된 후 동맥을 결찰하기 5분전부터 phenylephrine을 정맥 주사하여 수축기혈압을 30mmHg 정도 상승시켰으며 thiopental을 250mg 정맥 주사한 후 CSA 상에 뇌파의 burst suppression이 나타나는지를 확인하고 이를 유지하기 위하여 thiopental을 정맥으로 점적 주사하였으며, burst suppression이 분당 4~6회 나타나도록 thiopental의 양을 조절하였다.

환자 중 6명은 thiopental과 induced hypertension을 시도하였고 21명의 환자에서는 thiopental과 induced hypertension과 함께 중정도의 저체온요법(moderate hypother-

mia)를 같이 시도하였다. 저체온요법은 cooling blanket을 이용하여 수술 시작과 동시에 체온을 점차 떨어뜨려 혈관의 결찰 직전 체온이 33~34℃가 되도록 유도하였다. 다발성 동맥류가 있었던 환자 1명에서는 동맥류 파열의 위험성 때문에 induced hypertension을 시도할 수 없었다.

그룹 3은 내경동맥 폐색증으로 천측두-중대뇌동맥 미세혈관 문합술을 시행한 환자 28명에서 혈관의 결찰 5분전부터 혈관의 결찰을 푸는 시점까지 thiopental에 의한 burst suppression을 유도하였고 CSA 상 burst suppression이 과연 제대로 유도되는지를 우선적으로 검정하였다. 일단 혈관 결찰이 시작되면 뇌혈류의 변화를 주시하면서 의미있는 뇌혈류량의 감소가 나타나는 경우 앞에서 기술한 뇌보호방법을 시도하고 CSA의 변화를 기록한 후 마취가 끝난 후의 환자 상태와의 연관성을 분석하였다. 이들 환자에서는 저체온요법은 시행하지 않았다.

CSA 감시장치의 거치 및 데이터의 분석

모든 환자들은 마취 유도 직전 또는 후 F3-P3, F4-P4에 bipolar electrode를 두피에 삽입하였고 reference electrode는 앞이마에 삽입하였다.

CSA 데이터는 epoch 당 2초로 기록하였으며 이 2초간의 데이터를 다음에 기술하는 조건에 따라 정의하고 이를 분석하였다.

Total sum of power : EEG 신호에서 에너지가 집중되어 있는 0~30Hz에서의 신호의 전력의 합을 표시한다.

Alpha component : Alpha 주파수대역의 파워의 합을 표시한다.

Alpha ratio : alpha 주파수 대역의 파워와 alpha 주파수 대역 미만의 주파수 대역, 즉 delta와 theta파의 합과의 비로 표시한다.

Percent delta : delta파의 파워와 전체 주파수 대역의 power의 비로 나타낸다.

Spectral Edge Frequency(SEF) : EEG 신호의 power를 0Hz에서부터 누적하여 합을 구할 때 전체 파워의 95%에 이르는 점, 즉 전체 파워가 집중된 구간의 경계부분에서의 모서리 주파수를 말한다.

수술도중 기록된 CSA 데이터는 off-line으로 수술 후 분석을 시행하였다. 각각의 event의 시점에서 total sum of power, alpha component, alpha ratio, % delta, SEF를 마취 유도 직후의 상태를 기준점으로 하여 백분률(%)로 분석하였다. 그리고 각각의 조작과정, 예를 들면, induced hypertension이 시작된 시점 전후의 10분간, thiopental이 투여된 시점, 전 후의 2분 간의 데이터, 저체온의 온도에 따른 변화를 분석하였다.

분석된 결과는 Anova test를 거쳐 통계학적인 의미를 분석하였다.

결 과

중추신경계 질환이 없는 환자에서의 Thiopental sodum과 Midazolam에 의한 유도수면시 CSA의 변화 및 Enflurane과 Isoflurane 흡입마취제에 따른 마취과정 중의 CSA의 변화

Thiopental sodium 또는 midazolam에 의한 유도수면시 CSA 변화

Thiopental sodium에 의한 수면 유도시에는 각성시에 비해 beta, alpha 및 delta 주파수영역의 활성이 각각 220%, 211.5% 및 176.8%로 증가하여 total power가 190%로 증가하였으나 midazolam에 의한 수면유도시는 각성시에 비해 각 주파수 영역의 활성의 증가는 관찰되지 않았다($p<0.05$). 한편 SEF는 thiopental sodium에 의한 total power의 증가와 저주파수 및 고주파수 영역의 활성이 모두 증가함에 기인하여 각성시와 비교하여 변화를 관찰할 수 없었으며 midazolam 역시 SEF의 변화는 나타나지 않았다(Fig. 1).

Enflurane과 isoflurane 흡입마취제에 따른 마취과정의 CSA 변화

Thiopental sodium 정주와 enflurane 흡입에 의한 마취

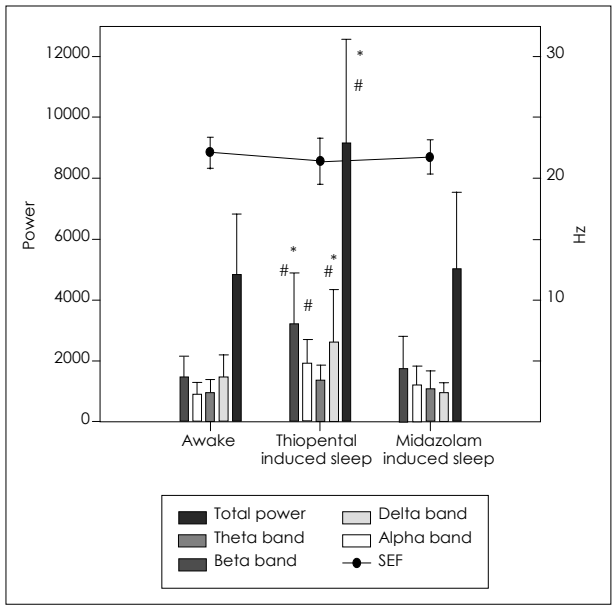

Fig. 1. Compositonal changes of EEG frequency band by thiopental sodium(n=13) or midazolam(n=13) induced sleep. Error bars represent standard deviation of mean. *$p<0.05$ vs. midazolam induced sleep, #$p<0.05$ vs. Awake.

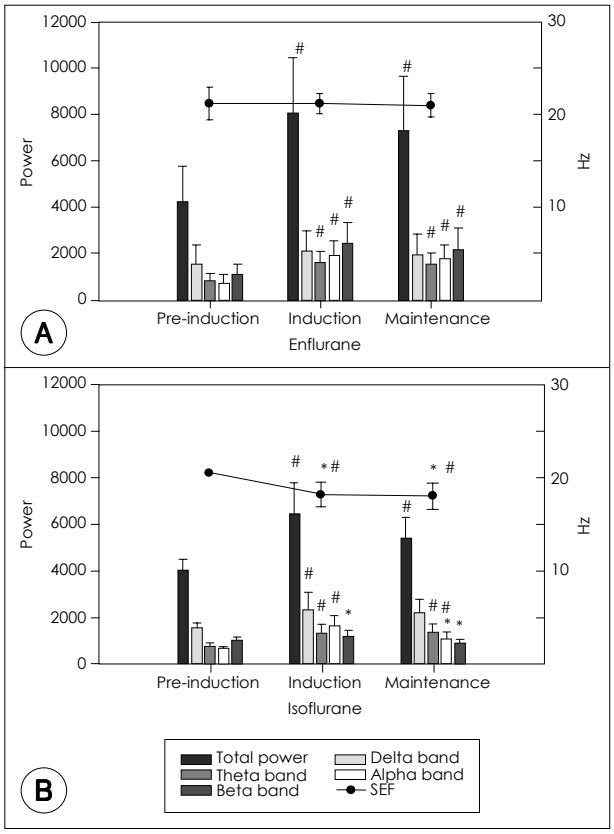

Fig. 2. Compositional changes of EEG frequency bands during anesthesia, Induction : thiopental sodium and volatile anesthetics, Maintenance : N_2O and volatile anesthetics, A. Enflurane-N_2O anesthesia, B. Isoflurane-N_2O anesthesia. Error bars represent standard deviation of mean. *p<0.05, vs Enflurane, #p<0.05 vs. Pre-induction.

유도시 beta, alpha 및 delta band 주파수 영역의 활성이 각각 224.6%, 252.0% 및 134.8%로 증가하였고 total power 역시 마취유도전에 비하여 190.5%로 증가하였다가 아산화질소와 enflurane으로 마취유지를 한 상태에서는 마취유도에 비하여 alpha band 주파수영역이 230.0%로 약간 감소하였지만 여전히 마취유도전에 비하여는 total power는 171.9% 증가한 채 유지되었다($p<0.05$). 한편 thiopental sodium과 isoflurane으로 마취유도한 경우 alpha, theta 및 delta band 주파수 영역의 활성이 각각 246.6%, 171.0% 및 148.0%로 증가하였고 total power는 마취유도전에 비해 160.6%로 증가하였으며, 아산화질소와 isoflurane으로 마취유지시에는 마취유도시에 비해 alpha 및 beta 주파수 영역의 활성이 각각 246.6%에서 155.0%로, 115.4%에서 83.7%로 감소하였으나 alpha 및 delta 주파수 영역의 활성은 마취전에 비해 여전히 증가되었다($p<0.05$). Enflurane과 아산화질소에 의한 마취유지시는 isoflurane과 아산화질소 마취유지에 비하여 beta 및 alpha 주파수 영역의 활성이 증가된 채 지속되었다. 그러나 SEF는 enflurane를 사용한 경우 모든 주파수 영역이 고르게 활성이 증가한 결과 마취유도 전에 비하여 변화가 없었으나 isoflurane으로 마취한 경우는 마취유도전에 비하여 마취유도시와 유지시에 alpha 및 beta 영역의 활성이 증가하여 20.5±0.5Hz에서 17.9±1.4Hz로 이동하였다($p<0.05$) (Fig. 2).

허혈성 뇌혈관질환의 발생가능성이 높은 환자군에서의 뇌보호 protocol의 적용결과

Induced hypertension에 의한 뇌파의 변화

Induced hypertension을 시도한 환자 27명(경동맥 협착증 환자 27례)의 CSA 데이터를 분석한 결과를 살펴보면 induced hypertension이 시작되기 전 10분간의 CSA 데이터와 시작 후 10분간의 데이터를 분석한 결과 total sum of power, alpha component, alpha ratio, % delta, SEF에는 통계학적으로 의미있는 차이를 볼 수 없었다.

Thiopental에 의한 burst suppression의 유도

Thiopental을 bolus로 투여하였던 뇌동맥류 파열 환자의 경우, 5례 모두에서 투여 후 30초 내에 CSA에서 burst suppression이 나타났다가 평균 3분 30초 내에 소실되는 것을 볼 수 있었다. 그러나 thiopental을 bolus로 250mg 투여한 후 정맥 주사로 titration 하였던 경동맥 협착증과 천측두-중대뇌동맥 미세혈관 문합술을 시행한 56명의 환자들의 경우는 모든 환자에서 burst suppresion이 혈관 결찰 기간 동안 지속되는 것을 확인할 수 있었으며(Fig. 3) 이기간 동안 total sum of power는 thiopental 투여 전 2분간의 데이터와 투여 후 10분 뒤 2분간의 데이터를 비교하여 볼 때 투여 전에 비하여 total sum of power는 33.4±1.34%($p<0.05$), 전체 Alpha component는 29.97±5.47%($p<0.05$), Alpha ratio는 87.04±9.40%($p<0.05$)로 감소하였으며, % delta는 114.82±8.98%($p<0.05$)로 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 SEF는 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다.

저체온 요법에 따른 뇌파 spectrum의 변화

저체온요법을 시행하였던 환자 21명에서는 저체온에 의한 CSA의 변화를 관찰할 수 있었는데(Fig. 4) 36~36.5℃에 비하여 34~34.9℃에서는 total sum of power는 66.74±1.64%($p<0.05$), Alpha component는 49.09±7.31%($p<0.05$), Alpha ratio는 67.93±5.49%($p<0.05$)로 감소하였으며, % delta는 111.55±6.44%($p<0.05$) 증가하였으며, SEF는 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다. 33~33.9℃

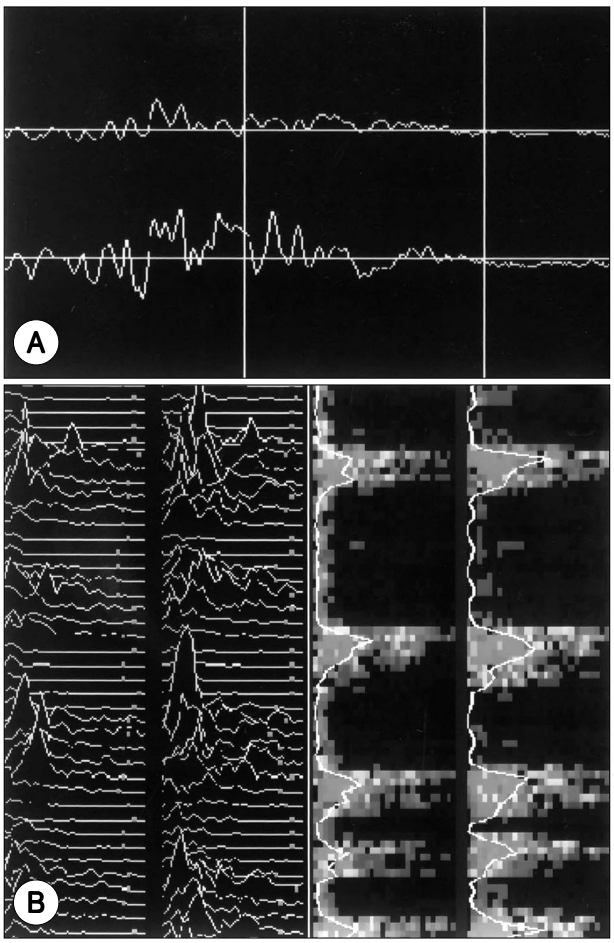

Fig. 3. A : Two channels of digitalized EEG(upper F3 - P3, lower F4 - P4). Burst and suppression of EEG activity well visualized by thiopental infusion, B : Left two columns(compressed spectral array : CSA) and right two columns(Color density Spectral Array : CDSA) represent the digitalized EEG activity of left and right hemisphere respectively, Each line of CSA represents the EEG activity of 2 seconds(one epoch) and the horizontal axis represents the frequency from 0 Hz to 30 Hz. Bursting activity repeated after the suppression(flat liner) about 8 - 12 seconds interval. Small rectangular dot on the line represents the SEF. Contiguous white line on CDSA represents the total sum of power of each epoch. Bright dots represent the highly prevalent activity during each one epoch and dark dots represent the lesser prevalent acitvity.

에서는 36~36.5℃에 비하여 total sum of power는 53.04±3.06%($p<0.05$), Alpha component는 39.45±5.99%($p<0.05$), Alpha ratio는 64.59±4.67%($p<0.05$)로 감소하였으며 % delta는 105.22±4.61%($p<0.05$) 증가한 소견을 보였다. SEF는 통계적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다.

저체온요법과 thiopental 투여를 병용하였을 때의 결과

Thiopental을 단독으로 투여하였을 경우, 뇌파에서 burst suppression을 유도하기 위하여 사용된 총 thiopental의 양은 1300~8000mg(3220±2709.6mg)이었으나 저체온요법을 병용하였을 경우 1000~1100mg(1016.67±40.83mg)으로 thiopental의 요구량을 현저하게 감소시킬 수 있었으며, 그 결과로 마취 종료 후 환자의 의식이 회복되는 시간을 상당히 단축시킬 수 있었다.

CSA를 이용한 뇌허혈 현상의 조기 발견과 이를 이용한 적극적인 뇌보호방법을 적용한 임상실험 결과의 분석

전체 환자 중 56예는 CSA monitoring 도중 뇌허혈 현상이 발견되지 않았으나 5명의 환자에서 뇌허혈의 소견을 발견할 수 있었다. 이들은 뇌동맥류 파열 환자 1명, 뇌동맥류와 경동맥 협착증이 동반되어 있어 induced hypertension을 시행하지 못하였던 환자 1명과 경동맥 결찰 전 예비 결찰에서 뇌혈류 장애를 보인 경동맥 협착증 환자 3명이었다. 이들 3명의 경동맥협착증환자들은 수술중 경동맥을 결찰하기 직전 시행한 내경동맥의 예비 결찰 시작 후 7초에서 15초 이내에 뇌허혈에 의한 뇌파의 변화가 CSA monitor에서 감지되었다. 이들 환자들은 즉시 저체온 유도, 인위적인 고혈압유도 및 thiopental의 투여를 시도하였고, CSA monitoring에서 뇌파의 burst suppression이 유도된 것을 확인하고 경동맥 결찰과 경동맥 내막절제술을 진행하였다. 그 결과 3명의 환자가 평균 31분 간의 병변 측 뇌혈류를 차단하였음에도 불구하고

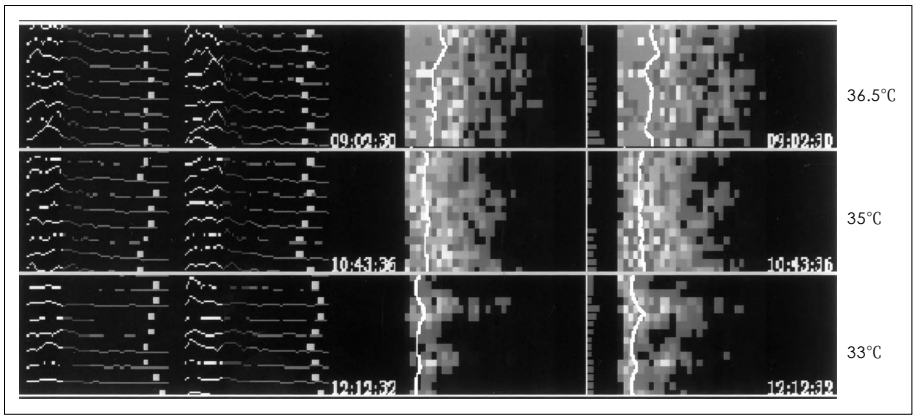

Fig. 4. Changes of compressed spectral array and color density spectral array acitivties according to progression of hypothermia, According to the drop of temperature, total sum of power is decreasing and lower frequency component is dominating progressively.

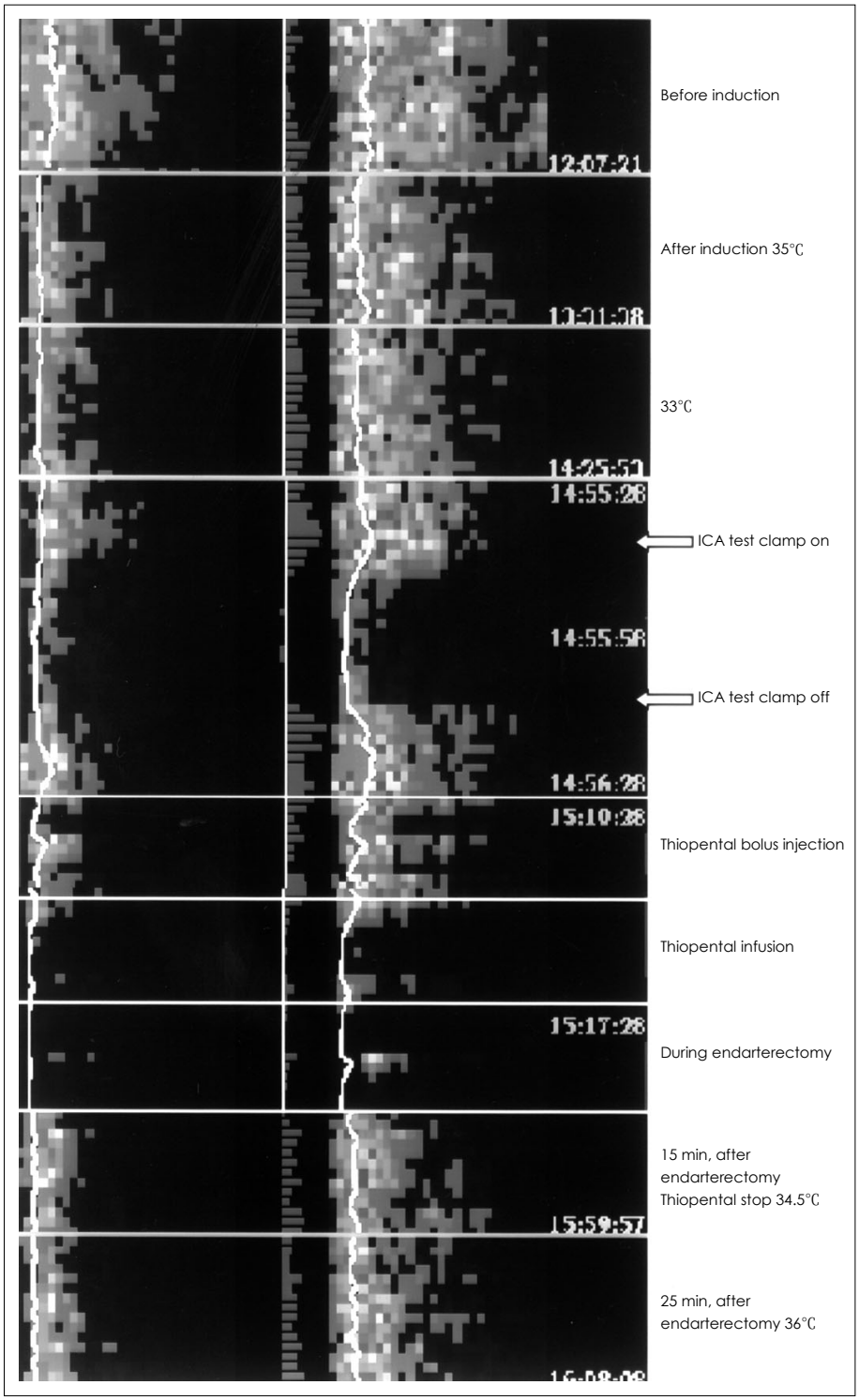

Fig. 5. Sequential montage of color density spectral array of case 1, Left column represents F3 - P3, right column represents F4 - P4. Left column has relatively lower electrical activity than right column due to carotid occlusion, According to the temperature drop, total sum of power decreased and highly prevalent frequency shift to lower frequency is visible. Note at the point of internal carotid artery test clamp on, EEG activity is almost completely demolished in a few seconds(total sum of power aligned to 0, very minimal lower frequency component were only visible). During the thiopental infusion, burst suppression is visible. After the endarterectomy, EEG activity progressively recovered with increasing temperature.

뇌혈류 장애에 의한 임상적 증상없이 회복되었다. 다음은 이 환자들의 수술적 조작과정에 따른 CSA monitoring상의 뇌파의 변화를 기록한 예이다.

증 례 1 :

54세 남자 환자로 반복적인 뇌허혈증상으로 입원하였다. 환자의 좌측 경동맥은 완전히 막혀 있고 우측은 90%이상의 협착소견을 보이고 있었다. 이환자는 전신 마취하에서 우측

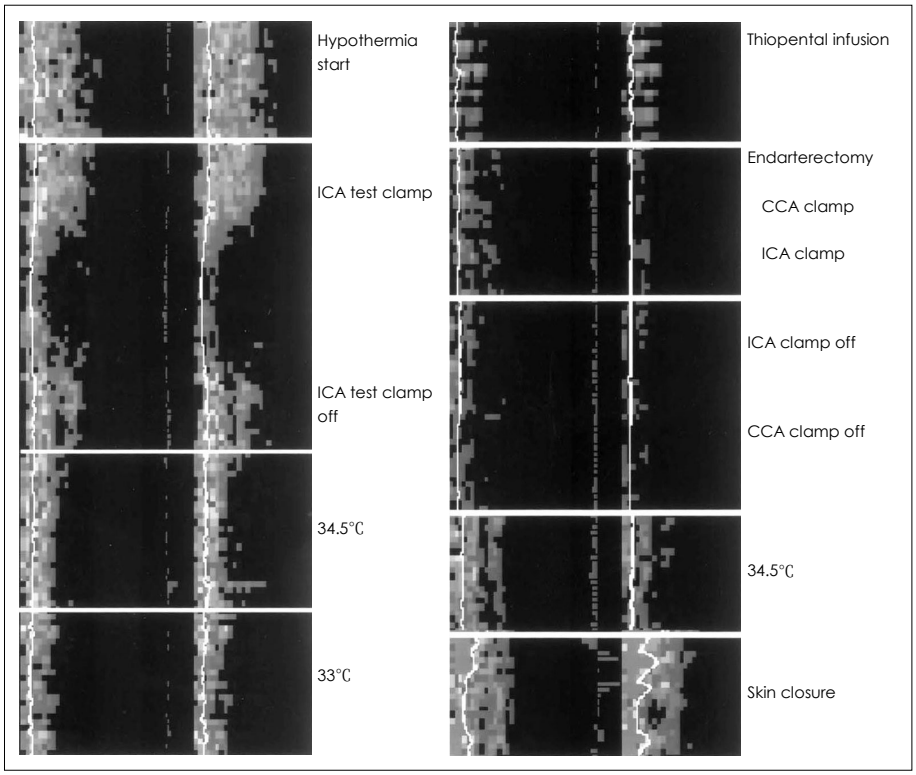

Fig. 6. Sequential montage of color density spectral array of case 2, Almost same finding with Fig. 5. Both hemisphere has relatively same effect due to contralateral carotid occlusion during the internal carotid artery test clamp.

경동맥 내막절제술을 시행하였다. 경동맥 결찰 직전 정상적인 내경동맥 상위부를 혈관겸자(forceps)로 임시 차단하자 약 7초 후에 동측뇌의 뇌파가 거의 없어지는 것이 확인되었고 결찰을 풀자 곧 뇌파가 회복되는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 이 환자는 뇌보호 방법 중 저체온, induced hypertension, thiopental에 의한 뇌파의 burst suppression을 유도한 후 35분간에 걸쳐 경동맥 내막 절제술을 시행하였으며 경동맥 결찰 도중 뇌허혈 현상이 더 나타나지 않는 것을 확인하였으며, 수술 후 환자는 아무런 신경증상 없이 회복되었다(Fig. 5).

증 례 2 :

62세 남자 환자로 반복되는 뇌허혈증상으로 입원하였다. 환자의 우측 경동맥은 완전히 막혀 있고 좌측은 99%이상의 협착소견을 보이고 있었다. 이 환자는 전신 마취 하에서 좌측 경동맥 내막절제술을 시행하였다. 경동맥 내막절제술 직전 내경동맥의 시험결찰을 시행하였는데 결찰과 거의 동시에 뇌혈류 장애에 의한 뇌파의 변화가 나타나는 것을 감지할 수 있었다. 이 환자에서도 저체온 유도, induced hypertension, thiopental에 의한 뇌파의 burst suppression을 시행한 상태 하에서 혈관 결찰 29분간의 경동맥 내막절제술을 시행하여 안전하게 뇌혈류 장애를 개선시킬 수 있었다(Fig. 6).

고 찰

마취제의 농도 및 투여 방법에 따른 뇌파의 변화

본 연구는 CSA를 이용하여 뇌손상이 예상되거나 이미 뇌손상을 입은 환자에 있어서 뇌손상의 정도를 경감시키거나 또는 보호목적의 뇌보호 protocol을 제시하고자 이루어졌다. 따라서 전반부의 연구는 중추신경계 이상이 없는 환자들을 대상으로 정맥마취제에 의한 수면유도시 CSA의 변화와 enflurane과 isoflurane에 의한 흡입마취시 마취과정에서 나타나는 CSA의 변화를 관찰하였다. 이 연구를 진행한 목적은 thiopental, midazolam등 정맥마취제와 enflurane, isoflurane등의 흡입마취제가 뇌파에 어떠한 영향을 미치는지 관찰하고 나아가서 뇌허혈현상이 발생할 가능성이 높은 환자들의 마취에 미치는 영향에 대한 기술적인 데이터를 얻기 위해서였다. 대부분의 마취제는 초기에는 중추신경 특히 대뇌피질에 작용하여 억제성 신경접합부의 기능을 억제하여 나타나는 불일치현상(desynchronization)이 일어나고 주로 alpha 주파수 영역의 뇌파신호기 일치현상(synchronization)을 보임에 따라 진폭(amplitude)이 점차 커지는 현상을 보이다가 마취제의 용량이 증가함에 따라 뇌파는 점점 느려지고 급기야 burst suppression 이나 전기적 정지(electrical silence)를 보이게 된다[25]. 일반적으로 가장 많이 사용되는 barbiturate계 약물은 각성시 저전압 고주파(low voltage high freque-

ncy) 신호가 점차 활성화되어 주파수와 전압이 증가하여 의식이 소실된다. 점차 용량을 증가하여 정주하면 주파수와 전압이 감소하기 시작하여 마침내 barbiturate에 의한 깊은 마취상태에서는 burst suppression이 나타난다[20]. 그러나 midazolam의 경우는 고빈도인 beta 주파수 영역에서만 특이하게 활성이 증가하여 의식소실까지 초래된다[4]. 본 연구에서는 아날로그 방식이 아닌 디지털 방식의 CSA를 이용하여 뇌파의 변화를 관찰하였는데 thiopental과 midazolam을 정주하여 수면을 유도한 결과 thiopental의 경우는 beta, alpha 및 delta 주파수 영역의 활성이 증가하였으며 비교적 모든 주파수에서 활성이 증가한 결과로 SEF의 변화는 나타나지 않았다. 또한 midazolam의 경우는 통계적인 차이는 없었으나 beta 주파수 영역의 활성이 각성시에 비해 증가됨을 관찰할 수 있어서 아날로그 방식의 뇌파에서 볼 수 있는 특징을 디지털뇌파에서도 관찰할 수 있었다. 할로겐화 흡입마취제들은 후두부의 alpha 리듬이 전두부로 전이되는 공통적인 특성이 있는데 마취제마다 약간의 특징이 있는 것으로 알려져 있다. 즉 isoflurane과 desflurane은 마취심도가 깊어짐에 따라 임상농도범위에서 burst suppression이나 silence가 나타나지만 halothane은 독성 농도(toxic level)에서 silence가 나타나며 반면, enflurane은 고농도에서 극상파(spike and wave) 양상이 나타난다. 흔히 임상에서는 흡입마취제와 함께 아산화 질소가 함께 사용되는데 아산화질소 단독으로는 전두엽에서 30Hz 이상의 빠른 주파수의 활성이 증가하지만 할로겐화 흡입마취제와 병용시는 흡입마취제에 따라 proconvulsant 작용을 보이거나 epileptic spike를 억제시키는 양상을 보인다[17]. 이미 아날로그 방식의 뇌파상에서 마취제들의 반응은 많은 보고가 되어 있는데 thiopental과 enflurane 또는 isoflurane을 흡입시켜 마취 유도나 아산화질소를 병용하여 마취유지를 시킨 상태에서의 CSA에 나타나는 결과도 아날로그 방식의 뇌파양식과 일치하는 양상을 보였다. 즉 enflurane의 경우는 thiopental과 enflurane 모두의 작용으로 각성시에 비해 전반적인 주파수영역의 활성이 증가하였지만 주로 느린 주파수 보다는 빠른 주파수 영역의 활성이 더 증가한 반면, isoflurane의 경우는 빠른 주파수 보다는 느린 주파수 영역의 활성이 증가되었다. 따라서 enflurane마취시 isoflurane마취에 비해 주로 beta 및 alpha 주파수영역의 활성이 증가함을 알 수 있었다. 그 결과 SEF의 변화에서 차이가 나타났는데 isoflurane의 경우는 20.5Hz에서 17.9Hz로 낮아졌지만 enflurane의 경우는 변화가 없었다(Fig. 2). 중추신경계의 이상이 없는 환자들을 대상으로 나타난 CSA의 변화양상은 마취제의 종류에 따라 그리고 마취 심도에 따라 반응은 각각 다르게 나타나고 있어 중추신경계의 이상이 있는 환자에서는 CSA의 변화를 해석하는데 있어서 주의를 요할 필요가 있을 것이다. 특히 뇌손상 예방이나 경감을 목적으로 CSA를 감시하고자 할 때는 마취제선택에 따른 변화보다는 실시간의 변화에 따른 CSA 양상을 관찰함으로써 임상적인 도움을 얻을 수 있을 것이다.

뇌보호 protocol의 개발

뇌보호는 뇌손상을 줄 가능성이 있는 손상을 받기 전에 이를 막거나 경감시키기 위해 취하는 조치 혹은 뇌가 손상을 받은 후에 2차적인 손상으로부터 뇌를 보호하기 위해 취하는 조치를 말한다. 뇌손상을 줄 수 있는 충격에는 머리에 가해지는 외상, 두개강내 혈종, 뇌혈관 연축, 뇌견인(retraction) 등 여러 가지가 있고 특히 뇌혈관 수술 중 임시 혈관결찰은 그 동맥이 분포하는 뇌의 특정 부위에 국소적 허혈을 일으킬 수 있다. 임상적인 면에서 볼 때, 현재까지는 전신마취 중 흔히 심전도등 심혈관계 감시장치가 사용되고 있는 반면, 중추신경계는 전신마취의 궁극적인 목표기관이 됨에도 불구하고 평균동맥혈압을 적정수준으로 유지함으로써 뇌혈류가 적정하게 유지되고 있는 것으로 간주되었다[21]. 그러나 뇌혈류량은 뇌관류압 뿐 아니라 뇌혈관 저항 및 뇌혈관 질환 등에 의해서도 달라지게 된다. 이러한 뇌혈류량의 변화를 측정하기 위한 많은 방법들 중에 뇌파의 변화는 뇌허혈 현상을 감지하는데 있어서 매우 유용한 것으로 알려져 있다[22]. 예를 들어 대표적인 뇌혈관 질환의 하나인 뇌동맥류 파열을 보면 이 환자들은 수술전후 뇌혈관 연축에 의한 뇌허혈의 위험에 노출되어 있고 수술동안에는 동맥류 수술시 조직의 견인이나 동맥류 결찰을 위하여 시행되는 임시혈관결찰 동안에 뇌허혈이 발생할 가능성이 있으며 뇌파감시는 동맥류 결찰후 주혈관의 관류정도나 우회혈관을 통한 관류의 정도를 감시하는데 유용하게 이용될 수 있다[10]. 또한 뇌허혈 현상을 일으키는 대표적인 질환인 경동맥협착증의 경우에도 마찬가지로 뇌혈류 장애를 이미 갖고 있는 환자에서 수술 시간 동안 동측의 뇌의 뇌혈류를 차단하므로써 뇌허혈 현상의 발생이나 혈전 및 색전의 위험성이 극히 높아 이를 감시하기 위하여 뇌혈류의 변화에 따른 뇌파의 변화를 감시하는 방법이 보편적으로 사용되어 왔다. 그러나 수십년동안 사용되어온 analog 뇌파감시방법은 장시간의 수술실내의 감시에는 기술적으로 여러 가지 문제점을 가지고 있다. 따라서 최근에는 analog 뇌파를 digital 화한 뇌파감시방법이 개발됨에 따라 뇌관류 감시장치로서 뿐 아니라 마취 심도, barbiturate에 의한 burst suppression 정도의 판단 등 수술중 환자 관리에 많은 정보를 제공할 수 있게 되었으며, 나아가서 최근에는 이러한 digital 뇌파감시기능을 이용하여 뇌혈관 수술시 발생할 수 있는 뇌허

혈을 예방하기 위해 barbiturate와 같은 약물을 이용한 뇌보호방법등이 시도되고 있다[1,7,23].

뇌보호를 위하여 사용되는 대표적인 약제로는 Thiopental, Etomidate, Propopol 등이 있으며 인위적인 혈압상승, 저체온 유도 등의 방법들이 시도되고 있으나 어느 한가지도 지금까지 완벽한 뇌보호역할을 하는 것은 없다.

Thiopental은 전통적으로 뇌파를 억제하여 뇌의 대사요구량을 감소시킬 뿐만 아니라 free radical scavenger로 작용하며 허혈에 대한 교감신경계에 의하여 매개되는 stress반응을 억제하므로 뇌보호의 기능이 있다고 보고된 이래[11] 지금까지 임상적으로 확실히 뇌보호 작용이 있음이 밝혀져 있는 거의 유일한 약제로 알려져 있다. 최근에도 이 약제에 대한 연구를 활발히 진행되고 있는데 Drummond 등은 thiopental과 etomidate, isoflurane을 비교한 연구에서 thiopental이 가장 좋은 결과를 나타냈음을 보고하였다[6]. 또 Warner 등은 마취제를 투여하지 않은 쥐와 sodium pentobarbital을 투여한 쥐를 비교한 결과 pentobarbital을 투여한 쥐에서 뇌경색을 일으킨 부분이 감소하였을 뿐만 아니라 뇌파를 완전히 억제시키지 않는 양의 pentobarbital만 투여하여도 뇌파를 완전히 억제시킨 것과 비슷한 뇌보호 작용이 있음을 보고하였다[24]. 더우기 Zhu 등은 thiopental이 가장 대표적인 흥분성 아미노산의 하나인 glutamate에 의한 흥분성 독성을 억제한다는 사실을 발표하였다[27].

Thiopental은 저체온 요법과 마찬가지로 뇌의 산소요구량을 감소시키므로서 정상보다 적은 뇌혈류가 공급되는 상황에서 혈류량 부족으로 생기는 뇌허혈현상을 방지할 수 있는 방법으로 알려져 있으며 뇌동맥류 수술, 경동맥 협착증 수술 등에 사용되고 있다[7,9,18]. 그러나 아직 thiopental의 세포보호작용의 기전에 대하여 확실하게 밝혀지지는 않았고 또한 이 약물의 투여시기와 용량 및 투여 방법 등에 대하여도 계속적인 연구가 진행되고 있는 실정이며, 환자 개개인에 따라 뇌파상 burst suppression을 일으키는 thiopental의 용량은 적게는 2mg/kg로부터 많게는 25mg/kg로 매우 큰 차이를 보이고 있으며, 다량 사용시 급격한 혈압하강을 초래하여 뇌허혈증상을 진행시킬 가능성이 상존한다. Thiopental의 뇌보호 효과에 대해서는 뇌파의 burst suppression이 유도되어야 효과가 있는 것으로 보고되고 있으나[9,14,18] 일부에서는 burst suppression을 일으키지 않을 정도의 용량에서도 뇌보호 효과가 있다고 보고되고 있다[24]. 일반적으로 사용되는 thiopental 500mg의 1회 투여는 일시적인 뇌파의 burst suppression을 유발하지만 그 효과는 환자의 혈액 순환에 따라 급격히 감소되어 효과의 지속시간이 3분 내지 5분 정도 밖에 안되는 것이 정설로 알려져 있다. 그러나 이 경우, 뇌파의 burst suppresson이 유지되어야 뇌보호 기능이 있다는 주장이 옳다면, 뇌파의 monitoring 방법을 사용하지 않는 경우에는 뇌파의 burst suppression을 확인할 방법이 없기 때문에 혈류 장애로 인한 뇌허혈증상의 발생에 대하여 무방비 상태일 수 밖에 없으며 혈류차단 시간이 30분 내지 1시간까지 필요한 경동맥 협착증 수술 등에는 절대로 안전한 방법이 될 수 없다.

따라서 본 연구에서는 경동맥 협착증 환자들의 경우, CSA monitoring에서 thiopental의 투여에 대한 뇌파의 변화를 관찰하고 뇌파의 burst suppression을 지속적으로 유지하기 위하여 thiopental infusion의 방법을 사용하였다. 반면 뇌동맥류 파열환자의 수술에서는 thiopental을 bolus로 투여하는 방법을 사용하였는데 5명의 환자 모두에서 뇌파의 burst suppression이 thiopental을 투여한지 평균 3분 30초 동안만 지속됨을 확인할 수 있었고 그 중 한 환자에서는 임시혈관결찰 직전 thiopental을 bolus로 사용하였으나 뇌파의 burst suppression은 2분 30초 후 소실되었고 임시혈관결찰을 시작한지 15분 후에 뇌혈류 장애에 따른 뇌파의 변화를 관찰할 수 있었으며, 수술 후 신경학적 검사상 이 소견에 합당하는 신경학적 손상이 나타남을 확인할 수 있었다. 이 결과만으로는 뇌파의 burst suppression이 유지된 상태 하에서 뇌보호 효과가 있다고 결론을 내리기는 곤란하나 결과를 놓고 볼 때 하나의 가능성은 제시할 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 thiopental의 점적 투여를 시도한 경동맥 협착증 환자에서는 thiopental 투여기간 동안 뇌파의 burst suppression이 지속됨을 확인할 수 있었고 이들 환자에서는 22분에서 58분에 이르는 장시간의 혈류 차단이 지속되었음에도 불구하고 뇌허혈 현상에 의한 신경학적 장애가 발생하지 않은 것으로 보아 혈류 차단 시간 동안 지속적으로 뇌파의 burst suppression을 유지하는 것이 뇌보호에 대한 좀더 적극적인 방법이 아닐까 사료된다. Thiopental은 burst suppression이 유도된 상태하에서 산소뇌대사율($CMRO_2$)을 정상상태의 약 30%정도로 낮출 수 있음이 보고되고 있는데 본 실험의 결과에서도 전반적인 뇌의 활성도가 약 33.45% 정도로 감소되고 저주파성분의 뇌파가 증가됨을 확인할 수 있었다.

Propofol은 정맥마취제로 thiopental과 비슷하게 뇌파를 억제하여 뇌의 산소소모량을 감소시키면서도 thiopental에 비해 체내에 축적되는 양이 매우 적어 장기간 사용 후에도 비교적 빨리 회복되는 장점이 있다. 그러므로 이 약제가 뇌보호에서 thiopental과 비슷한 효과를 보인다면 thiopental의 단점을 보완하여 사용할 수 있을 것으로 기대되어 이에 대한 연구가 있어 왔으나 그 결과는 상반되게 나타나고 있다. Ridenour 등은 쥐의 중뇌동맥을 2시간 차단한 실험에서 propo-

fol을 뇌파가 burst suppression을 일으킬 때까지 투여한 군과 흡입마취제인 halothane을 0.5MAC으로 투여한 군을 비교한 결과 경색을 일으킨 뇌의 양에는 차이가 없는 것으로 나타나 propofol의 뇌보호 기능이 미미한 것으로 보고하였다[16]. 반면에 Young 등은 역시 쥐의 중뇌동맥을 2시간 차단한 실험에서 propofol과 흡입마취제의 하나인 isoflurane을 뇌파가 burst suppression을 일으킬 만큼 투여하여 비교한 결과 propofol을 투여한 쥐의 손상이 적었다고 보고하였으나 양 군의 뇌관류압을 적절히 유지하지 않아 그 결과에 의문이 제기되고 있다[26]. 또 Zhu 등은 in vitro 실험에서 propofol의 경우 thiopental과 달리 glutamate에 의한 흥분성 독성을 억제하지 못한다고 보고하였고[27] 반면에 Pittman 등은 쥐의 중뇌동맥을 1시간 15분 차단한 실험에서 propofol이 pentobarbital과 유사한 효과를 보였음을 보고하였다[15]. 본 연구팀은 본 연구와 함께 쥐에서의 monofilament nylon를 이용하여 MCA occlusion model을 만들고 이들 동물에서 뇌보호 방법 개발에 관한 실험을 병행하였다. 그 실험의 결과에 의하면 thiopental의 뇌보호효과는 뇌보호방법을 시도하지 않은 쥐들에서 보다 의미있는 뇌경색 부위의 감소를 유발할 수 있었는데 반하여 propopol은 뇌경색의 범위를 감소시키는 뇌보호 효과가 없는 것으로 나타났다(unpublished data). 그 결과 마취의 편리함이나 수술 후 마취에서 회복되는 시간을 단축시킬 수 있는 장점을 가진 propopol의 임상적인 뇌보호 약물로서의 사용을 포기하였고 따라서 본 연구에서는 thiopental과 induced hypertension, 저체온요법을 병용하는 방법을 이용하여 일반적인 뇌혈관 수술에 적용할 수 있는 뇌보호 protocol을 정립하고자 하였다.

뇌허혈에 대한 hypertensive therapy의 효용성에 대해서는 수많은 보고들이 나오고 있다[2,8]. 그러나 고혈압 유도(induced hypertension)는 뇌경색부위에 혈류를 증가시켜 출혈을 일으키거나 부종을 악화시키거나 부작용으로서 부정맥, 심부전, 심근경색을 일으킬 위험성도 존재한다. 그리고 hypertensive therapy에 앞서 뇌허혈 현상을 가진 환자에서는 수술 전에 normovolemic, normotension의 유지가 선행되어야 한다. 본 연구에서는 수축기 혈압을 30mmHg까지 상승시키는 방법을 사용하였다. 초기에는 dopamine을 이용하여 혈압상승을 유도하였으나 소변양의 증가가 나타나는 경우가 많아 phenylephrine으로 교체하였고 그 후에는 소변양의 증가에 따른 어려움이 없었다. 그러나 고혈압 유도를 시작하기 전 10분간과 시작한 후 10분간의 혈압 상승에 따른 CSA의 뇌파의 변화는 통계적으로 의미있는 차이를 발견할 수 없었다.

초저체온 순환정지(Deep hypothermic circulatory arrest)는 지난 30여년 동안 대동맥궁수술(arotic arch surgery)에 뇌보호의 목적으로 사용되어온 방법이다[5]. Spetzler 등은 barbiturate protection과 더불어 초저체온 순환정지의 방법을 이용하여 26명의 환자에서 복잡한 뇌혈관계 수술에 사용하여 좋은 결과를 보고하였는데, 체온이 감소함에 따라 대사율은 점차 감소하여 15℃에서는 정상적인 대사율의 10%만이 필요함을 보고하였고 14~18℃에서 72분간의 순환정지시간(circulatory arrest time)을 신경학적 손상없이 얻을 수 있음을 보고하고 있다[3,19]. 그러나 초저체온요법은 혈액응고장애를 유발할 가능성이 높으며 심장상태가 좋지 않은 환자에서는 EKG의 변화, ST segment의 억제(depression) 또는 반전(inversion)을 유발할 수 있어 일반적인 뇌보호 방법으로 사용하기에는 어려운 점이 많다. 최근에는 중정도의 저체온요법(moderate hypothermia)이 전체(global), 국소(focal) 허혈모델에서 뇌허혈손상을 감소시키는데 의미가 있음이 보고되고 있다[12]. 이러한 중정도의 저체온요법은 excitatory aminoacid, 즉 glutamate, aspartate 또는 glycine 등의 분비를 억제하여 뇌보호효과가 있는 것으로 알려져 있다[13]. 일반적으로 마취상태하의 환자에서 체온을 1℃ 떨어뜨리므로서 뇌의 산소 요구량을 약 10% 정도 감소시킬 수 있는 것으로 알려져 있으며, 중정도의저체온 요법은 일반적인 뇌수술에도 보편적으로 사용되는 방법이다. 저체온 요법은 뇌허혈이 발생할 가능성이 높은 환자에서 허혈로 인한 뇌의 손상을 감소시킬 수 있다는 가설 하에서 많이 사용되고 있으나, 지금까지는 이 저체온 요법이 실제로 뇌의 기능을 어느 정도 억제하는지를 확인할 수 있는 마땅한 방법이 없어 수술동안의 정확한 환자의 상태를 관찰하기가 불가능하였다. 본 연구에서는 경동맥 협착증 환자 21명에서 전원 저체온 요법을 실시하면서 CSA를 이용한 monitoring을 실시하였다. 그 결과 모든 환자에서 체온의 하강에 따른 뇌의 활성도의 감소가 나타나고 저주파성분이 증가함을 확인할 수 있었다. 또한 중정도의 저체온요법을 thiopental과 병용할 경우, burst suppression을 유도하기 위하여 필요한 thiopental의 양을 현저히 줄일 수 있었으며 그 결과로 thiopental의 다량 사용시 발생할 수 있는 문제점들, 즉 급격한 혈압의 강하나 마취에서 깨어나는 시간이 오래 걸리는 문제점을 해결하는데 도움을 받을 수 있었다.

결 론

뇌허혈증상의 발생가능성이 높은 환자군에서 시행한 뇌보호방법의 적용실험의 결과를 종합하여 혈관의 임시 결찰이 필요한 뇌동맥류 수술시에는 다음과 같은 뇌보호 portocol을

제시하고자 한다.

뇌동맥류의 수술의 경우는 저체온요법은 필요치 않으나 thiopental의 500mg bolus injection 보다는 250mg을 투여하여 burst suppression을 유도하고 뇌파의 burst suppression이 유지되는지에 따라 thiopental의 점적주사를 임시혈관결찰이 끝날 때까지 지속한다.

경동맥협착증의 수술에는 다음과 같은 protocol을 제시하고자 한다.

1) 수술전 탈수를 방지하기 위한 충분한 수액의 공급을 시행한다.

2) cooling blanket을 이용한 저체온의 유도는 마취의 시작 시점에서 시작한다.

3) 경동맥의 노출이 완료된 시점에서 죽상판(arthermona)이 없는 원위부의 내경동맥의 임시결찰을 약 30초에서 2분간 시행하면서 CSA 또는 뇌파의 변화를 관찰한다.

4) 뇌파상에서 의미있는 뇌혈류의 감소가 확인되면, phenylephrine을 infusion pump를 이용하여 혈관의 결찰 전 5분전에 주입하기 시작하고 혈압은 수축기혈압을 30mmHg 정도 높게 유지한다. 이때부터 소변양을 15분 간격으로 측정하여 input과 output을 동일하게 유지한다.

5) 체온은 혈관을 결찰하기 전 33℃에 도달하도록 유지한다.

6) thiopental을 혈관 결찰 3분전에 500mg 정맥 주사한 후 CSA나 뇌파상에 burst suppression이 나타나는지를 확인한다. burst suppression이 분당 4~6회 나타나지 않을 경우 infusion pump를 이용하여 thiopental을 점적 주사한다. 이때 급격한 혈압의 저하를 유심히 관찰하면서 필요에 따라 phenylephrine의 양을 가감한다.

7) 혈관의 결찰이 시행되고 동맥절개가 시행된 후 burst suppression이 유도된 상황하에서 양측 대뇌반구의 뇌파의 차이를 비교하고, 혈관 결찰 전과 혈관 결찰 후의 뇌파의 변화를 비교, 관찰하면서 CSA나 뇌파에서 혈류 장애에 의한 뇌파의 변화가 감지되면 즉시 션트를 삽입할 수 있는 준비를 시행하고 수술을 시행한다.

● 논문접수일 : 2002년 1월 18일
● 논문채택일 : 2002년 6월 7일
● 교신저자 : 김 선 호
120 - 752 서울 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 신경외과학교실
전화 : 02) 361 - 5629, 전송 : 02) 393 - 9979
E - mail : sunkim@yumc.yonsei.ac.kr

References

1. Akrawi WP, Drummond JC, Kalkman CJ : A comparison of the electrophysiologic characteristics of EEG burst-suppression as produced by isoflurane, thiopental, etomidate, and propofol. **J Neurosurg Anesthesiol 8** : 40-46, 1996
2. Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, Medina M, Williams FC : Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. **Stroke 18** : 365-372, 1987
3. Bailes JE, Leavitt ML, Teeple E Jr, Marroon JC, Shin S, Marquardt M, et al : Ultraprofound hypothermia with complete blood substitution in a canine model. **J Neurosurg 74** : 781-788, 1991
4. Buhrer M, Maitre PO, Hung O, Stanski DR : Electroencephalographic effects of benzodiazepines. I. Choosing an electroencephalographic parameter to measure the effect of midazolam on the central nervous system. **Clin Pharmacol Ther 48** : 544-554, 1990.
5. Crittenden MD, Roberts CS, Rosa L, Vatsia SK, Katz D, Clark RE, et al : Brain protection during circulatory arrest. **Ann Thorac Surg 51** : 942-947, 1991
6. Drummond JC, Cole DJ, Patel PM : Focal cerebral ischemia during anesthesia with etomidate, isoflurane, or thiopental: A comparison of the extent of cerebral injury. **Neurosurgery 37** : 742-749, 1995
7. Gross CE, Adams HP Jr, Sokoll MD, Yamada T : Use of anticoagulants, electroencephalographic monitoring, and barbiturate cerebral protection in carotid endarterectomy. **Neurosurgery 9** : 1-5, 1981
8. Hayashi S, Nehls DG, Kieck CF, Vielma J, DeGirolami U, Crowell RM : Beneficial effects on induced hypertension on experimental stroke in awake monkeys. **J Neurosurg 60** : 151-157, 1984
9. Hicks RG, Kerr DR, Horton DA : Thiopentone cerebral protection under EEG control during carotid endarterectomy. **Anaesth Intensive Care 14** : 22-28, 1986
10. Jones TH, Chiappa KH, Young RR : EEG monitoring for induced hypotension for surgery of intracranial aneurysms. **Stroke 10** : 292-294, 1979
11. Michenfelder JD, Theye RA : Cerebral protection by thiopental during hypoxia. **Anesthesiology 39** : 510-517, 1973
12. Michenfelder JD : Hypothermia plus barbiturates : Apples plus oranges? **Anesthesiology 49** : 157-158, 1978
13. Mitani A, Kataoka K : Critical levels of extracelluar glutamate mediating gerbil hippocampal delayed neuronal death during hypotermia, Brain microdialysis study. **Neuroscience 42** : 661-670, 1991
14. Nussmeyer NA, Arlund C, Slogoff S : Neuropsychiatric complication after cardio-pulmonary bypass: Cerebral protection by a barbiturate. **Anesthesiology 64** : 165-170, 1986
15. PittmanJE, Sheng H, Pearlstein R : Comparison of the effects of propofol and pentobarbital on neurologic outcome and cerebral infarct size after temporary focal ischemia in the rat. **Anesthesiology 87** : 1139-1144, 1997
16. Ridenour TR, Warner DS, Todd MM : Comparative effects of propofol and halothane on outcome from temporary middle cer-

ebral artery occlusion in the rat. **Anesthesiology 76**：807-812, 1992
17. Sloan T：Anesthetic effects on electrophysiologic recordings. **J Clin Neurophysiol 15**：217-226, 1998
18. Sokoll MD, Kassell NF, Gergis SD：Hemodynamic effects of N2O, O2 barbiturate anesthesia and induced hypotension in early versus late aneurysm clipping. **Neurosurgery 11**：352-355, 1982
19. Spetzler RF, Harldy MN, Rigamonti D, Carter LP, Raudzens PA, Shedd SA, et al：Aneurysms of the basilar artery treated with circulatory arrest, hypothermia, and barbiturate cerebral protection. **J Neurosurg 68**：868-879, 1988
20. Stanski DR, Hudson RJ, Homer TD, Saidman LJ, Meathe E：Pharmacodynamic modeling of thiopental anesthesia. **J Pharmacokin Biopharm 12**：223-240, 1984
21. Stockard JJ, Bickford RG, Schauble JF：Pressure-dependent cerebral ischemia during cardiopulmonary bypass. **Neurology 23**：521-529, 1973
22. Sundt TM, Shabrugh FW, Piepgras DG：Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. **Mayo Clin Proc 56**：533-543, 1981
23. Verhaegen M, Iaizzo PA, Todd MM：A comparison of the effects fo hypothermia, pentobabital, and isoflurane on cerebral energy stores at the time of ischemic depolarization. **Anesthesiology 82**：1209-1215, 1995
24. Warner DS, Takaoka S, Wu B, Ludwig PS, Rearlstein RD, Brinkhous AD, et al：Electroencephalographic burst suppression is not required to elicit maximal neuroprotection from pentobarbital in a rat model of focal cerebral ischemia. **Anesthesiology 84**：1475-1484, 1996
25. Winters W：Effects of drugs on the electrical activity of the brain: anesthetics. **Ann Rev Pharm Toxicol 16**：413-426, 1976.
26. Young Y, Menon DK, Tisavipat N：Propofol neuroprotection in a rat model of ischaemia reperfusion injury. **Eur J Anesthesiol 14**：320-326, 1997
27. Zhu H, Cottrell JE, Kass IS：The effect of thiopental and propofol on NMDA- and AMPA-mediated glutamate exitotoxicity. **Anesthesiology 87**：944-951, 1997